

## Klon JC2: CE/IVD-klassifizierter Antikörper zum Nachweis von p16<sup>INK4a</sup>

Das **p16<sup>INK4a</sup>-Protein**, auch bekannt als *Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A*, wurde in den frühen 1990er Jahren entdeckt und seither aufgrund seiner Fähigkeit, das Fortschreiten des Zellzyklus am Übergang von der G1- in die S-Phase zu beeinflussen, intensiv studiert [1]. Das 16 kDa große Protein wurde als spezifischer Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinase 4 (*Cyclin Dependent Kinase 4*, CDK4) beschrieben - der Zusatz INK4 steht für *Inhibitor of Cyclin Dependent Kinase 4*.

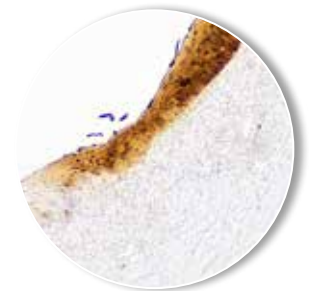
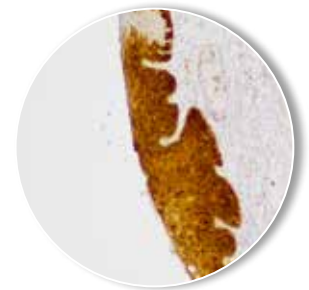
Die Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK4 und CDK6) regulieren den Zellzyklus am Ende der G1-Phase. Während der G1-Phase steigt der Cyclin D-Spiegel in der Zelle an, Cyclin D bindet an CDK4 und CDK6 und die resultierenden Cyclin/CDK-Proteinkomplexe phosphorylieren das Retinoblastom-Protein (Rb). Die Phosphorylierung inaktiviert das Rb-Protein und gebundene und somit inaktive Transkriptionsfaktoren der E2F-Familie werden freigesetzt und vermitteln die Expression einer Vielzahl von Proteinen, die für das Voranschreiten des Zellzyklus und die DNA-Synthese essenziell sind, wie z. B. Cyclin E, Cyclin A und die Thymidinkinase [1, 2].

p16<sup>INK4a</sup> bindet an CDK4 und/oder CDK6 und inhibiert die katalytische Aktivität der Cyclin/CDK-Komplexe. Rb bleibt inaktiv, bindet und inhibiert E2F, wodurch der Übergang der Zellen in die S-Phase des Zellzyklus und ein Fortschreiten der Zellproliferation verhindert wird. Zahlreiche weitere Funktionen wurden für p16<sup>INK4a</sup> im Laufe der Zeit beschrieben. So vermittelt es z. B. die MDM2-abhängige Degradation von p53, supprimiert die Kinaseaktivität von c-Jun-N-terminalen Kinasen (JNK), ist in die Regulation des AKT/Survivin-Signalings

involviert und reprimiert die Transkription zahlreicher Gene, wie z. B. *RB*, *TP53*, *VEGF* (*Vascular Endothelial Growth Factor*), *MMP-2* (*Matrix Metalloproteinase 2*) oder *NF-κB* [3]. Es ist daher nicht verwunderlich, dass p16<sup>INK4a</sup> in zentralen Prozessen wie Zellzyklus, Seneszenz und Apoptose eine kritische Rolle spielt.

p16<sup>INK4a</sup> wird vom *CDKN2A*-Gen codiert. *CDKN2A* ist eines der am meisten untersuchten Tumorsuppressor-Gene. Mutationen, DNA-Methylierung sowie homozygoter oder heterozygoter Genverlust können die Expression des *CDKN2A*-Gens beeinflussen. Posttranslationale Modifikationen modulieren Funktionalität und Aktivität des Proteins. Eine Verringerung der Aktivität bis hin zur kompletten Inaktivierung des an der Regulation der G1-Phase beteiligten Tumorsuppressors p16<sup>INK4a</sup> stellt ein häufiges und frühes Ereignis in der Pathogenese solider Tumoren dar [4, 5].

Während in diesen Tumoren aber das p16<sup>INK4a</sup>-Protein z. T. fehlt, bzw. das Expressionsniveau sehr divers ausfallen kann, kommt es in HPV-induzierten Karzinomen zu einer Überexpression in den Tumorzellen [6]. Der bereits beschriebene Komplex aus Rb und dem Transkriptionsfaktor E2F hemmt u. a. auch die Transkription des *CDKN2A*-Gens und somit die Expression von p16<sup>INK4a</sup>. Wird infolge einer HPV-Infektion das virale Onkoprotein E7 exprimiert, bindet und inaktiviert dieses das Rb-Protein. E2F-Transkriptionsfaktoren werden freigesetzt, p16<sup>INK4a</sup> wird exprimiert und akkumuliert in der Zelle und trotzdem durchläuft die Zelle ungehindert weiter den Zellzyklus [5, 7].



p16<sup>INK4a</sup>-Nachweis an zervikaler intraepithelialer Neoplasie CIN3 (Mouse anti-p16<sup>INK4a</sup> Klon JC2, MSK123-05, 1:50; EDTA pH 9,0; ZytoChem Plus (HRP) Polymer Kit, POLHRP-100; DAB High Contrast, DAB5000PLUS).

### ► Produktinformation

Beschreibung	Form	Verdünnung	Menge	Bestell-Nr.	Preis <sup>*)</sup>
<b>p16<sup>INK4a</sup></b> Klon: JC2 Wirt: Maus	Ready-to-use	-	6 ml	MSG123	290,00 €
	Concentrate	1:50 - 1:100	0.5 ml	MSK123-05	495,00 €

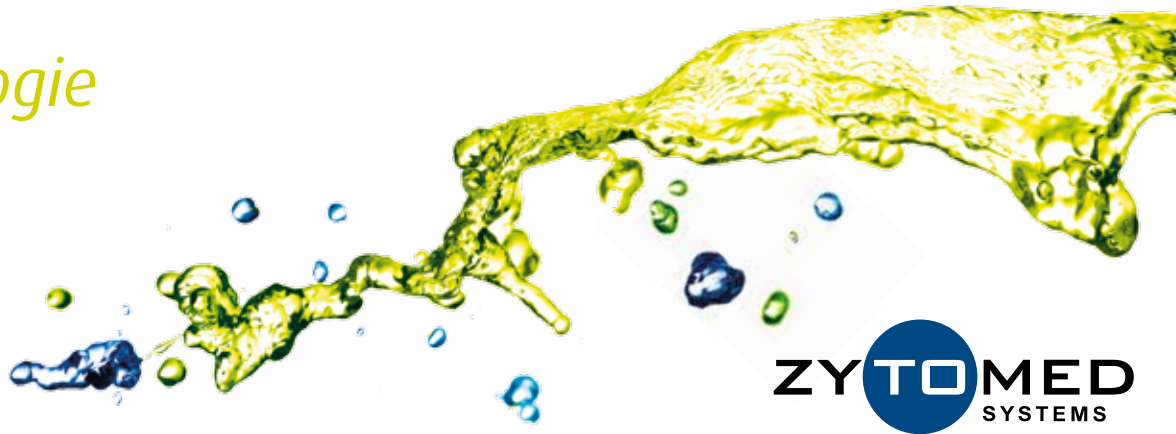
<sup>\*)</sup>Preise zuzüglich 7,90 € Versandkostenpauschale + gesetzlicher MwSt; Preise gültig bis 31.03.2020, Änderungen vorbehalten.

Der als CE/IVD-klassifizierte Antikörper dient der Lokalisierung des p16<sup>INK4a</sup>-Proteins in Gewebeschnitten von formalinfixiertem und in Paraffin eingebettetem Gewebe.

Der Antikörper wurde sowohl in den Zytomed Systemeigenen als auch in unabhängigen Pathologielaboratorien unter Nutzung unterschiedlicher manueller und automatisierter Methoden und Protokolle intensiv getestet.

# Immunhistologie

Anti-p16<sup>INK4a</sup>



**ZYTO**MED  
SYSTEMS

► weitere Produkte

Beschreibung	Form	Verdünnung	Menge	Bestell-Nr.	Preis *
<b>Cdk4 (Cyclin dependent Kinase)</b> Klon: DCS-31.2 Wirt: Maus	Concentrate	1:100 - 1:250	100 µg (ca. 0,2 ml)	603-1840	628,00 €
<b>Cyclin D1</b> Klon: SP4 Wirt: Kaninchen	Ready-to-use	-	6 ml	RBG025	540,00 €
	Concentrate	1:50 - 1:100	0,5 ml	RBK025-05	475,00 €
<b>E2F1 Transcription factor</b> Klon: KH95 Wirt: Maus	Concentrate	1:25 - 1:50	0,5 ml	MOB381-05	498,00 €
			0,1 ml	MOB381-01	105,00 €
<b>Ki-67</b> Klon: K-2 Wirt: Maus	Ready-to-use	-	6 ml	MSG018	340,00 €
	Concentrate	1:200 - 1:400	1 ml	MSK018	620,00 €
			0,5 ml	MSK018-05	310,00 €
<b>p14<sup>ARF</sup></b> Klon: SP271 Wirt: Kaninchen	Ready-to-use	-	7 ml	501-5711	598,00 €
	Concentrate	1:100	0,5 ml	501-5712	695,00 €
			0,1 ml	501-5710	380,00 €
<b>Retinoblastoma (Rb)</b> Klon: 1F8 (Rb1) Wirt: Maus	Ready-to-use	-	6 ml	PDM111	245,00 €
	Concentrate	1:25 - 1:75	0,5 ml	MOB220-05	655,00 €
			0,1 ml	MOB220-01	110,00 €

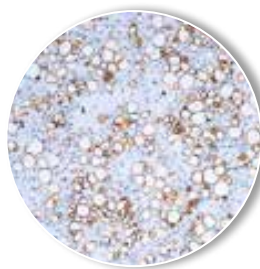
\*Preise zuzüglich 7,90 € Versandkostenpauschale + gesetzlicher MwSt; Preise gültig bis 31.03.2020, Änderungen vorbehalten.

► Literatur

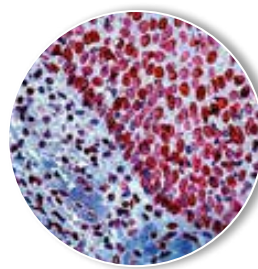
- [1] Serrano M *et al.* A new regulatory motif in cell-cycle control causing specific inhibition of cyclin D/CDK4. *Nature* 366:704-707, 1993
- [2] Sherr CJ *et al.* D-type cyclins and their cyclin-dependent kinases: G1 phase integrators of the mitogenic response. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 59:11-19, 1994
- [3] Mirzayans R *et al.* Role of p16<sup>INK4A</sup> in Replicative Senescence and DNA Damage-Induced Premature Senescence in p53-Deficient Human Cells. *Biochem Res Int* 2012:951574, 2012
- [4] Rocco JW & Sidransky D. p16 (MTS-1/CDKN2/INK4a) in cancer progression. *Experimental Cell Research* 264:42-55, 2001
- [5] Li J *et al.* The Regulatory Mechanisms of Tumor Suppressor P16<sup>INK4A</sup> and Relevance to Cancer. *Biochemistry* 50:5566-5582, 2011
- [6] Trunk MJ *et al.* Molekulare Pathogenese des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen. *Pathologie* 26:283-290, 2005
- [7] Lukas J *et al.* Retinoblastoma-protein-dependent cell-cycle inhibition by the tumour suppressor p16. *Nature* 375:503-506, 1995



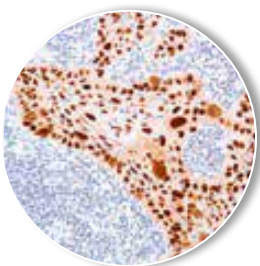
Cdk4 (603-1840), Liposarkom



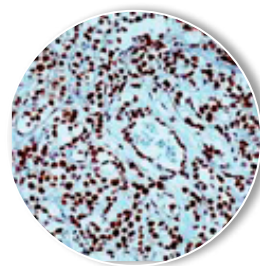
Ki-67 (MSK018), Liposarkom\*



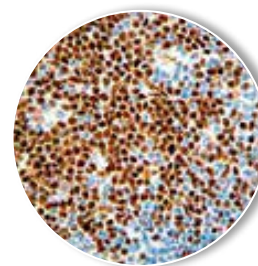
E2F1 Transcription factor (MOB381-05), Tonsille



p14<sup>ARF</sup> (501-5712), Plattenepithelkarzinom der Cervix uteri



Retinoblastoma (Rb, MOB220-05), Kolonkarzinom



Cyclin D1 (RBK025-05), Mantelzell-Lymphom

\*Durch die bekannte zytoplasmatische Reaktivität des Klons K-2 mit Lipoblasten eignet sich dieser Ki-67 Antikörper nicht nur für die Darstellung proliferierender Zellen, sondern ebenso für die Diagnostik von Liposarkomen.